

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 5 6 7 号	学位授与年月日	平成 22 年 3 月 15 日
氏 名	猿 川 潤 一 郎		
論文題目	<p>A longitudinal analysis of urinary biochemical markers and bone mineral density in STR/Ort mice as a model of spontaneous osteoarthritis (自然発症変形性膝関節症モデルである STR/Ort マウスにおける尿中生化学マーカー及び骨密度の縦断的検討)</p>		

博士(医学) 猿 川 潤一郎

論文題目

A longitudinal analysis of urinary biochemical markers and bone mineral density in STR/Ort mice as a model of spontaneous osteoarthritis

(自然発症変形性膝関節症モデルである STR/Ort マウスにおける尿中生化学マーカー及び骨密度の縦断的検討)

論文の内容の要旨

[はじめに]

変形性関節症(以下 OA)は関節軟骨の変性、軟骨下骨の硬化、骨棘形成を特徴とする頻度の高い疾患である。OA の評価には現在でも単純 X 線が一般的に用いられているが、発症初期の診断や病態の推移を単純 X 線のみで評価する事は困難であるため、近年では生化学マーカーを用いてこれら进行评估しようとする試みがなされている。

これまで OA に対して様々な生化学マーカーの検討がなされてきたが、軟骨の主要な構成体である II 型コラーゲンの分解産物である C-telopeptide fragments of type II collagen (CTX-II)は軟骨代謝を特異的に反映する生化学マーカーとして注目されている。一方、pyridinoline (Pyr)と deoxypyridinoline (Dpyr)はコラーゲンの主要な成熟架橋である。Pyr は軟骨、骨、滑膜に広く由来しているのに対し Dpyr はその殆どが骨に由来しており、これらの尿中代謝産物は OA の病態を反映しうると考えられている。しかし OA の発症は緩徐であり、病態の推移も比較的長期にわたるため、これらの生化学マーカーの変化と OA の進行との関連における縦断的な検討は殆どなされていない。同様の理由により OA の病因に関連すると考えられている骨密度(BMD)も縦断的な検討は殆どなされていない。

STR/Ort マウスは 35 週齢までに約 85%の個体で膝 OA を自然発症するモデル動物であり、ヒト OA に比べて短いライフスパンの間で生化学マーカーや BMD の推移と病態の進行との関連について検討する事が可能な動物モデルである。

今回、STR/Ort マウスにおける生化学マーカー及び BMD と OA の発症、進行との関連について縦断的に検討した。

[材料ならびに方法]

8 週齢の雄 STR/Ort マウス 22 匹と対照として OA を発症しない 8 週齢の雄 CBA マウス 12 匹を用いた。8 週齢から 4 週毎、麻酔下に軟 X 線装置を用いて両膝 X 線を撮影し、X 線 OA grade を用いて OA 進行度を 5 段階で評価した。20 週齢から 4 週毎、麻酔下に二重光子吸収測定法を用いて両大腿骨骨幹部 BMD を測定した。8 週齢から 4 週毎、尿中 CTX-II、Pyr、Dpyr を測定した。40 週齢で各個体の膝関節を採取後、組織切片(HE、サフラニン O 染色)を作成し Walton の分類に基づいて OA の進行度を組織学的に 5 段階で評価した。少なくとも片膝で grade 2 以上の個体を OA 発症とし、さらに STR/Ort マウスを OA 群(両膝発症、片膝発症)と非 OA 群の 2 つのサブタイプに分類した。統計解析において BMD は体重補正し共分散分析を用い、生化学マーカーは反復測定 2 要因の分散分析を用いて比較、検討した。

[結果]

組織学的評価において OA 発症は 16 匹 (両膝発症 7 匹、片膝発症 9 匹)、OA 非発症は 6 匹であった。STR/Ort マウスの X 線 OA grade は 28 週齢以降で CBA マウスより有意に高値であった。OA 群の X 線 OA grade は 28 週齢以降で非 OA 群より有意に高値であった。しかし、STR/Ort マウスと CBA マウスの間で全測定期間を通じ、BMD と全ての生化学マーカー値において有意差はなかった。一方、OA 群の BMD は 28 週齢以降で非 OA 群より高値であった。OA 群の尿中 CTX-II は X 線 OA grade の上昇に先立って 20、24 週齢で非 OA 群より高値であった。また、OA 群の尿中 Pyr は 32 週齢以降において非 OA 群より高値であった。尿中 Dpyr は両群間で有意差はなかった。

[考察]

本研究では OA を発症しないマウスとして最もよく用いられている CBA マウスを対照群に選択した。しかし、STR/Ort マウスとの間で各測定項目において有意差がなく、両マウス間における体重や成長速度などの系統差に影響されていると考えた。

OA 群の尿中 CTX-II は OA 発症早期に高値を示した。CTX-II はその殆どが軟骨由来であるため、軟骨代謝を鋭敏に反映するマーカーと考えられている。従って、尿中 CTX-II は X 線学的に OA が明らかとなる以前における早期診断及び進行の予測に有用であると考えられた。一方、OA 進行期の尿中 CTX-II において有意差を認めず、進行に伴うマーカーの由来となる残存軟骨量の減少が一因であると考えられた。OA 群の尿中 Pyr は OA の進行期で高値を示した。これは Pyr が関節構成体の大部分を占める軟骨、骨、滑膜に広く由来し、OA 進行期の組織代謝を良く反映しているためであると考えられた。一方、その殆どが骨由来である Dpyr や軟骨由来である CTX-II は進行期 OA の病態を反映するには不十分であったと考えられた。

本研究では高 BMD と OA の発症や進行との関連が示唆された。しかし、骨吸収マーカーである Dpyr に有意差はなく、両者間における関連の解明には更なる研究が必要である。

[結論]

尿中 CTX-II は OA の早期診断及び進行の予測に、尿中 Pyr は進行期 OA における進行度の評価に有用である可能性が示唆された。また、骨量の増加が OA の発症や進行に関連することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

変形性膝関節症 (OA) は、最も一般的な整形外科疾患である。その病態は、関節軟骨の変性、軟骨下骨の硬化、骨棘形成である。現在まで、これらの病態をとらえるために、レントゲンが一般的に用いられてきた。しかし、画像上で OA の変化を早期にとらえることは難しい。現在、骨密度 (BMD) に着目し、OA との関連性を検討した研究はあるが、それらのデータは BMD の計測点の違いや、関節群の違いにより値が異なる。申請者らは、OA と BMD との関連性だけでなく、OA の発病・進行と生化学的マーカーとの関連性について縦断的に検討することが、OA の早期診断とモニタリングに有用であると考え、研究を行った。

8 週齢の STR/Ort マウス (n=22)、コントロールとして 8 週齢の CBA マウス (n=12) を用い、放射線学的解析、骨密度計測、組織学的解析、尿の生化学的解析 [C-telopeptide of type II collagen

(CTX-II)、pyridinoline (Pyr)、deoxypyridinoline (Dpyr)]を行った。それぞれの項目について、OA 発症マウス、OA 非発症マウス、CBA マウスで比較検討した。OA 発症マウスグループにおける、CTX-IIとBMDの上昇は、画像上の変化に先立っておこるが、Pyrの上昇は、進行したOAに認められるので、申請者らは、CTX-IIとPyrの値の上昇はOAの病期を反映し、高BMDはOAの発症・進行に関係することを見いだした。

OAの進行に伴う、CTX-II、Pyr、Dpyrが軟骨代謝や骨代謝を反映し、同時にOAのステージをも反映することを証明し、また、それらとBMD値、画像所見、組織学的所見との相関を検討することで、OAの早期診断・モニターリング法を提示した点を審査委員会は高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	橋本 賢二		
	副査	堀内 健太郎	副査	小川 法良